

Piergiuseppe Floris

**Utilização do Ácido Hialurónico como coadjuvante ao tratamento periodontal não
cirúrgico**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2019

Piergiuseppe Floris

**Utilização do Ácido Hialurónico como coadjuvante ao tratamento periodontal não
cirúrgico**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2019

Piergiuseppe Floris

**Utilização do Ácido Hialurónico como coadjuvante ao tratamento periodontal não
cirúrgico**

“Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária”

RESUMO

Objetivo: avaliar o potencial do ácido hialurónico como coadjuvante ao tratamento não cirúrgico da periodontite crónica.

Materiais e Métodos: Efetuou-se uma pesquisa na base de dados MEDLINE/PubMed. Apenas foram incluídos ensaios clínicos randomizados, realizados em humanos, publicados nos últimos 10 anos, em inglês, português ou italiano. Seleccionaram-se 7 artigos.

Resultados: Apesar do escasso número de artigos, com elevada heterogeneidade, a literatura sugere que o ácido hialurónico, como coadjuvante à raspagem e alisamento radicular no tratamento da periodontite crónica, parece ser mais eficaz do que as modalidades de tratamento não cirúrgico isoladas.

Conclusões: Mais estudos, adequadamente padronizados, são necessários para confirmar e clarificar os resultados encontrados, investigar o modo de ação do ácido hialurónico e definir com elevado grau de confiança o seu efeito coadjuvante a longo prazo no tratamento não cirúrgico da periodontite crónica.

Palavras chaves: “*Hyaluronic acid*”, “*periodontal*”, “*hyaluronan*”, “*periodontitis*”, “*scaling*”, “*non-surgical*”

ABSTRACT

Objective: to evaluate the potential of hyaluronic acid as a coadjuvant to the non-surgical treatment of chronic periodontitis.

Materials and Methods: A search was performed on the MEDLINE / PubMed database. Only randomized human trials published in the last 10 years in English, Portuguese or Italian were included. We selected 7 articles.

Results: Despite the scarce number of articles with high heterogeneity, the literature suggests that hyaluronic acid, as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis, seems to be more effective than isolated non-surgical treatment modalities.

Conclusions: More adequately standardized studies are needed to confirm and clarify the results, to investigate the mode of action of hyaluronic acid and to define with a high degree of confidence its long-term coadjuvant effect in the non-surgical treatment of chronic periodontitis.

Key words: “*Hyaluronic acid*”, “*periodontal*”, “*hyaluronan*”, “*periodontitis*”, “*scaling*”, “*non-surgical*”

DEDICATÓRIA

A mio Padre, per essere ogni giorno l'esempio di cui ho bisogno

A mia Madre, per credere in me anche quando nemmeno io riesco a farlo

AGRADECIMENTOS

À minha Orientadora Dr.^a Patrícia Almeida Santos, pela ajuda, pelo suporte, pela calma que sempre transmite e pela paciência que tiveste. Muito obrigado pela ajuda na elaboração deste trabalho.

Aos meus amigos, que conheci aqui no Porto, há 4 anos, e são agora a minha segunda família.

Aos meus amigos em Itália que nunca mudaram também com a distância.

À Simona que também com todas dificuldades é sempre presente na minha vida.

À minha família, porque sem vocês nada de todo isso é possível.

ÍNDICE

ÍNDICE DA ABREVIATURAS	X
I – INTRODUÇÃO	1
I.1- MATERIAIS E MÉTODOS	2
II – RESULTADOS	3
III – DISCUSSÃO	12
IV – CONCLUSÃO	15
V – BIBLIOGRAFIA	16
VI – ANEXOS	18
VI.1- TABELA 1. Ensaios clínicos randomizados	18

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AH: ácido hialurônico

IG: índice gengival

IH: índice de hemorragia

IP: índice de placa

NIC: nível de inserção clínico

PS: profundidade de sondagem

RAR: raspagem e alisamento radicular

I. INTRODUÇÃO

A periodontite é definida como uma doença inflamatória dos tecidos de suporte dos dentes causada por microrganismos específicos, ou grupos de microrganismos específicos, resultando na destruição progressiva do ligamento periodontal e do osso alveolar, com formação de bolsas, recessão ou ambos, em hospedeiros suscetíveis (Caranza, 2009). Se, por um lado, o tratamento mediante raspagem e alisamento radicular (RAR) está bem documentado como um método eficaz no tratamento da periodontite (Van der Weijden e Timmerman, 2002), por outro lado, parece existir ainda alguma controvérsia se a RAR, quando acompanhada pelo uso de um agente antimicrobiano, apresenta resultados superiores a longo prazo, comparativamente à RAR isolada. Neste contexto, vários agentes antibacterianos locais têm sido testados, mas os efeitos colaterais indesejáveis parecem exigir um substituto endógeno mais seguro (Vandekerckhove *et al.*, 1997).

O ácido hialurônico (AH), também designado por hialuronano, foi descoberto no humor vítreo bovino por Meyer e Palmer, em 1934 (*cit in*. Rajan, 2014). No entanto, apenas recentemente, o AH passou a ser considerado como um agente quimioterápico local na Medicina Dentária. O AH é um componente importante da matriz extracelular do tecido conjuntivo, do líquido sinovial, do tecido mesenquimal embrionário, do humor vítreo, da pele e de muitos outros órgãos e tecidos do corpo humano. É um polissacarídeo que consiste numa cadeia linear de moléculas de ácido glucurónico e N-acetilglucosamina, que é sintetizada pelas glândulas serosas da submucosa. O AH de baixo peso molecular (<300 kD) promove a estimulação da proliferação celular e tem ação anti-inflamatória, enquanto evidências crescentes sugerem que o AH de alto peso molecular (1000 kD), devido ao seu efeito imunossupressor inerente, também ajuda a regular a exacerbação dos sintomas causados pela amiotremia excessiva. O HA é, já há muito tempo, amplamente utilizado na medicina estética, por ser não-antigénico, antioxidante, anti-edematoso e biocompatível. Além disso, é bacteriostático e antiinflamatório, impedindo a seleção e a formação de cepas bacterianas resistentes, mesmo quando usado por um período prolongado. De notar, que este é um dos efeitos colaterais mais significativos que ocorre na periodontite crónica (Lopez *et al.*, 2017). Uma outra função fundamental do HA é a inibição da libertação de elastase neutrofílica (Akatsuka *et al.*, 1993). Como a elastase é uma das importantes enzimas responsáveis pela destruição periodontal (Cox e Eley, 1989), a capacidade do HA de inibir a sua libertação pode ajudar a obter resultados promissores na terapia periodontal.

Efetivamente, o AH, com todo o seu potencial anti-inflamatório, biocompatível, bacteriostático e regenerador tecidual, tem vindo a ser estudado, como adjuvante, no tratamento periodontal não cirúrgico da periodontite, principalmente nos casos de periodontite crónica para a melhoria de parâmetros periodontais.

Atendendo ao exposto, o objetivo do presente trabalho foi avaliar a aplicabilidade do ácido hialurónico, como coadjuvante ao tratamento não-cirúrgico da periodontite crónica. Nesse sentido, levantou-se a seguinte questão que serviu de base à elaboração deste trabalho: "Existem benefícios adicionais na utilização do ácido hialurónico como coadjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico da periodontite crónica?"

I.1. MATERIAIS E MÉTODOS

De forma a tentarmos dar resposta ao objetivo deste trabalho, realizou-se uma pesquisa bibliográfica, no período compreendido entre outubro de 2018 e março de 2019, recorrendo à base de dados MEDLINE/PubMed. Utilizaram-se as seguintes combinações das diferentes palavras e expressões-chave: “*Hyaluronic acid AND periodontal*”, “*hyaluronan AND periodontal*”, “*hyaluronan AND periodontitis*”, “*hyaluronan AND scaling*”, “*hyaluronic acid AND periodontal AND non-surgical*”.

Apenas foram incluídos ensaios clínicos randomizados realizados em humanos, publicados nos últimos 10 anos, em língua inglesa, portuguesa ou italiana.

Pela conjugação das diferentes palavras e expressões chaves, a pesquisa resultou num total de 33 artigos. Uma vez eliminadas as referências em duplicado (20 artigos em duplicados), e após a leitura do título e do respetivo *abstract*, selecionaram-se 13 artigos. Desses, 8 foram excluídos após a leitura dos textos na íntegra. Recorrendo à bibliografia citada nos artigos selecionados, foram pesquisadas manualmente outras publicações de interesse, de acordo com os critérios de elegibilidade. Desta forma, foi possível incorporar mais 2 publicações, pelo que, no total, 7 artigos foram selecionados.

II. RESULTADOS

O objetivo deste trabalho de revisão bibliográfica foi avaliar a aplicabilidade do AH como meio adjuvante do tratamento periodontal não cirúrgico da periodontite crónica. Assim sendo, e de acordo com a metodologia proposta, foram selecionados sete ensaios clínicos randomizados, que analisaremos de seguida.

Johannsen *et al*, em 2009, efetuaram um ensaio clínico randomizado de boca dividida, com o objetivo de avaliar o efeito da aplicação local de um gel de ácido hialurónico coadjuvante à raspagem e alisamento radicular (RAR) no tratamento da periodontite crónica. Consideraram uma amostra de 12 pacientes, com idades entre os 42 e os 63 anos, dos quais 7 eram homens e 5 mulheres. Destes, 2 eram fumadores e 1 usava rapé. Todos os pacientes foram encaminhados para uma clínica especializada para tratamento da periodontite crónica. Apenas foram incluídos indivíduos saudáveis, sem alergias conhecidas, com mais de 20 dentes e com pelo menos 5 locais interproximais com PS > 5 mm, que não tenham recebido antibioticoterapia nos últimos 6 meses ou sido submetidos a tratamento periodontal prévio. Os dentes selecionados para o tratamento foram caninos e pré-molares bilaterais, com pelo menos 2 localizações interproximais com PS \geq 5 mm. Quadrantes mandibulares experimentais contralaterais foram tratados através de um protocolo específico. Os quadrantes do grupo de teste foram submetidos apenas a RAR, usando instrumentos manuais. Aos quadrantes do grupo de controlo foi administrado subgingivalmente 0,2 ml de gel de ácido hialurónico a 0,8% imediatamente após a RAR. Nestes, o gel de ácido hialurónico foi reaplicado 1 semana após o tratamento. Os locais de controlo foram sempre tratados e avaliados antes do tratamento dos locais de teste para reduzir os potenciais efeitos de *crossover*. Pares contralaterais de pré-molares e caninos maxilares foram igualmente randomizados para receber o tratamento teste (gel de hialurónico adjuvante) ou para servir como controlo (RAR). O intervalo de observação para cada quadrante mandibular foi de 3 meses e todos os locais foram incluídos no conjunto de dados. As seguintes avaliações foram feitas no início do estudo: índice de placa (IP modificado), hemorragia à sondagem (IH), profundidade de sondagem (PS) e nível de inserção clínico (NIC). As PS foram registadas ao milímetro mais próximo usando uma sonda periodontal graduada com intervalos de 2 mm, com diâmetro de ponta de 0,5 mm. Todos os dentes foram avaliados em 6 locais: mesio-vestibular, mesio-lingual, médio-vestibular, disto-vestibular, disto-lingual e médio-lingual. O NIC foi medido a partir da junção cimento-esmalte e a IH foi registada como um resultado positivo se o sangramento ocorresse dentro de 60 segundos após a sondagem intracrevicular. Um examinador experiente realizou todas as medições. O IP e a IH foram

registados às 1 e 4 semanas, bem como às 12 semanas pós-tratamento, quando a PS e o NIC foram registados. Não foram fornecidas instruções de higiene oral e os pacientes foram encorajados a manter os seus hábitos rotineiros de higiene oral.

Os resultados indicam uma redução significativa do IP entre a *baseline* e as 12 semanas, para os grupos de teste ($p < 0,01$) e de controlo ($p < 0,01$), sem diferenças significativas entre os grupos. Ambos os grupos mostraram valores de IH significativamente reduzidos às 12 semanas ($p < 0,01$). No entanto, os valores de IH foram significativamente menores no grupo de teste em comparação ao grupo controlo às 12 semanas ($p < 0,05$). A redução da PS, entre o início e as 12 semanas, foi estatisticamente maior para o grupo teste do que para o grupo de controlo ($1,0 \pm 0,3\text{mm}$ e $0,8 \pm 0,2\text{mm}$, respetivamente; $p < 0,05$). Em relação ao NIC, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.

Os autores concluíram que a aplicação de gel de ácido hialurónico parece ter um efeito benéfico na saúde periodontal. O protocolo utilizado, de gel ácido hialurónico + RAR, resultou em reduções estatisticamente significativas do IH e da PS em comparação com o controlo da RAR isolada. Essas observações foram registadas na ausência de diferenças notáveis nos padrões de higiene oral entre os grupos. De qualquer forma, mais estudos são necessários para investigar o efeito a longo prazo da terapia combinada e para investigar variações nos protocolos de administração com vista a otimizar os resultados.

Eick *et al.*, em julho de 2013, realizaram um ensaio clínico randomizado com o objetivo de determinar o efeito da aplicação de um gel de ácido hialurónico na cicatrização precoce após a RAR sobre as variáveis clínicas, bactérias subgengivais e resposta imunológica local. Foram selecionados 42 pacientes, 18 homens e 24 mulheres, com idades entre os 41 e os 72 anos, diagnosticados com periodontite crónica moderada ou grave (≥ 5 locais com profundidade de sondagem ≥ 5 mm) e com um mínimo de 20 dentes. Foram excluídos os indivíduos que tivessem tomado antibióticos nos 6 meses anteriores ao estudo ou que tivessem recebido tratamento periodontal durante o ano anterior. Pacientes grávidas, a amamentar, com hábitos tabágicos, com doenças crónicas como diabetes *mellitus* ou artrite reumatoide e/ou alergia a algum dos ingredientes do gel de ácido hialurónico foram igualmente excluídos. Os 42 pacientes foram divididos em 2 grupos, um grupo teste e um grupo controlo, com igual número de ocorrências. Antes do início do estudo foi realizada a destarização e polimento, a motivação e dadas as instruções de higiene oral. Subsequentemente todos os pacientes receberam, sob anestesia, RAR *full mouth* (em duas sessões realizadas em 24 horas) usando instrumentos manuais e ultrassónicos. Recomendou-se, a todos os pacientes, a utilização de um colutório com

clorohexidina, durante 1 minuto, 2 vezes por dia, durante os primeiros 7 dias após a RAR. No grupo teste, imediatamente após a RAR, foi introduzido um gel, com 0,8% de ácido hialurônico, em todas as bolsas periodontais. Os pacientes deste grupo foram ainda instruídos a aplicar um gel com 0,2% de ácido hialurônico na margem gengival, duas vezes ao dia, durante os 14 dias seguintes, de forma a cobrir a gengiva vestibular e oral e direcionando o excesso para a área interproximal. O grupo controlo foi tratado apenas com RAR, não tendo sido utilizado nenhum placebo. Foram avaliados os parâmetros clínicos PS, NIC, IH e IP, em 4 localizações de todos os dentes (mesio-vestibular, vestibular, disto-vestibular e médio-lingual/palatino), com uma sonda periodontal manual, em três momentos de tempo, antes da RAR (*baseline*), aos 3 e aos 6 meses após a RAR. Nos mesmos três intervalos do tempo, amostras de FCG e de biofilme subgengival foram retiradas dos locais mais profundos, tanto nas regiões pré-molares, quanto nas molares. Quatro amostras foram recolhidas por paciente. Primeiro, as tiras de papel foram colocadas na entrada da bolsa periodontal durante 20 segundos, garantindo que o biofilme subgengival não era destruído. Seguidamente, os cones de papel endodôntico foram inseridos no interior da bolsa, até sentir resistência, permanecendo no lugar por 30 segundos. As tiras e os cones foram armazenados como uma amostra única, a -20°C , imediatamente após a recolha. As amostras congeladas foram transferidas até 2 semanas para o laboratório, onde as amostras de placa foram novamente armazenadas a -20°C e as amostras de GCF a -80°C por um período máximo de 9 meses antes da análise. A subsequente deteção quantitativa das espécies bacterianas periodontopatogénicas seleccionadas (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia* e *Campylobacter rectus*) foi realizada por meio de amostras reais através de uma técnica de PCR (tempo-reação em cadeia da polimerase). No FCG, foram avaliadas a atividade da elastase neutrofílica (NE) e a atividade da mieloperoxidase (MPO).

Na *baseline*, a PS média era de $4,2 \pm 0,4$ mm no grupo de teste e de $4,1 \pm 0,4$ mm no grupo de controlo. A média de NIC foi de $5,5 \pm 0,9$ mm no grupo teste e de $5,7 \pm 0,6$ mm no grupo controlo. Os IH correspondentes foram $16,3\% \pm 8,7\%$ no grupo teste e $18,8\% \pm 11,1\%$ no grupo controlo. Não se verificaram diferenças significativas entre os grupos no início do estudo. Por outro lado, não foram observados efeitos adversos atribuídos ao ácido hialurônico durante o estudo. Melhorias significativas foram detetadas para a PS e o NIC nos grupos de teste e de controlo. A análise das diferenças entre os dois grupos revelou uma melhoria significativa da PS no grupo de teste, em comparação com o grupo de controlo, aos 3 e 6 meses ($p=0,014$ e $p=0,046$). Da mesma forma, o número de locais com $PS \geq 5$ mm foi reduzido mais no grupo

teste do que no grupo controlo ($p=0,021$ e $p=0,045$). Não foram observadas diferenças entre os grupos nas variações do NIC, do IH e do IP. A atividade da NE aumentou paralelamente ao aumento da ocorrência de IH nos 6 meses após o tratamento, de forma correlacionada. Em comparação com a *baseline*, a atividade da NE foi significativamente aumentada após 3 e 6 meses, respetivamente, em ambos os grupos de tratamento (grupo teste: $p=0,002$, $p=0,019$; grupo controlo: $p=0,003$, $p=0,028$). As atividades da MPO não mudaram significativamente. Não foram detetadas diferenças significativas entre os grupos para as atividades de NE e MPO. 6 bactérias periodontopatogénicas foram examinadas. No início do estudo, cerca de 40% dos doentes apresentaram resultados positivos para *A. actinomycetemcomitans* e 60% para *P. gingivalis*. As diferenças entre os grupos de teste e de controlo foram encontradas apenas 6 meses após a RAR. Na consulta de 6 meses, a prevalência de *A. actinomycetemcomitans* ($p=0,027$) e de *C. rectus* ($p=0,008$) foi maior no grupo controlo do que no grupo teste. A análise quantitativa encontrou uma diminuição das contagens de *T. denticola* no grupo teste, 6 meses após a RAR *versus* o valor na *baseline* ($p=0,043$) e no grupo controlo após 3 meses *versus* o valor na *baseline* ($p=0,043$). Alterações na contagem de *T. forsythia* foram sem significância nos dois grupos. As contagens de *C. rectus* diminuíram no grupo de teste 6 meses após RAR em comparação com a *baseline* ($P=0,028$). Na avaliação aos 6 meses, verificou-se que no grupo de controlo, as contagens de *P. intermedia* foram significativamente maiores em comparação com a *baseline* ($p=0,043$) e as de *P. gingivalis* estavam aumentadas em comparação com os valores aos 3 meses após a RAR ($p=0,016$).

Com base nos resultados obtidos, concluiu-se que o ácido hialurónico de alto peso molecular apresenta possíveis efeitos antibacterianos sobre determinadas bactérias periodontopatogénicas quando usado como adjuvante da RAR, estando também possivelmente associado a uma redução maior da PS. Mais estudos são necessários para verificar o modo de ação do ácido hialurónico em pacientes com periodontite.

Abdulhameed & Ibraheem, em 2014, realizaram um ensaio clínico para determinar o efeito do ácido hialurónico a 0,8% como adjuvante à RAR, no tratamento da periodontite crónica. Foram selecionados 30 pacientes, com idades entre os 35 e os 55 anos, diagnosticados com periodontite crónica (≥ 5 localizações com PS ≥ 5 mm) e com um mínimo de 20 dentes. Todos os pacientes eram não fumadores, sistemicamente saudáveis, sem alergias conhecidas e não tinham recebido terapia periodontal e/ou antibiótica nos últimos 4 meses. Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com o tratamento a receber. No grupo 1, os 10 pacientes incluídos foram tratados com ácido hialurónico a 0,8% (aplicação de 0,5 ml de gel na base da

bolsa) como adjuvante à RAR. No grupo 2, os 10 pacientes foram tratados exclusivamente com RAR e no grupo 3, também com 10 pacientes, o tratamento consistiu exclusivamente na aplicação de 0,5 ml de gel de ácido hialurónico a 0,8% na base da bolsa. Avaliaram-se 4 parâmetros clínicos periodontais, designadamente, o índice de placa (IP), o índice gengival (IG), o índice de hemorragia (IH) e o nível de inserção clínico (NIC). Todos foram registados antes do tratamento periodontal (*baseline*) e às 4 semanas após o tratamento.

Verificou-se, no grupo 1, que o IP médio de $1,08 \pm 0,16$ na 1ª visita reduziu para $0,56 \pm 0,24$ na 3ª visita; no grupo 2, a média do IP na 1ª visita foi de $0,77 \pm 0,08$ e de $0,58 \pm 0,06$ na 3ª visita; no grupo 3, o IP médio na 1ª visita foi de $0,75 \pm 0,08$ e na 3ª visita foi de $0,53 \pm 0,05$. Da mesma forma, um decréscimo na média do IG de $0,52 \pm 0,18$ na 1ª visita para $0,92 \pm 0,04$ na 2ª visita e para $0,55 \pm 0,08$ na 3ª visita foi observado para os grupos 1, 2 e 3. Também o NIC e o IH diminuíram em todos os grupos, em todos os intervalos de tempo. A comparação intra-grupos revelou diferenças significativas em todos os parâmetros periodontais entre cada intervalo de tempo (1ª, 2ª e 3ª visita), para todos os grupos. Verificou-se também uma variação altamente significativa do NIC e da IH na 2ª visita em comparação à *baseline* e do NIC na 3ª visita, e do IP na 1ª visita, sempre em comparação à *baseline*.

Em conclusão, este estudo analisou os possíveis efeitos da utilização do ácido hialurónico isolado (Grupo 3) ou como coadjuvante à RAR (Grupo 1), comparativamente à RAR isolada (Grupo 2), no tratamento da periodontite crónica. Os resultados do estudo, com *follow-up* de quatro semanas, sugerem uma redução altamente significativa em todos os parâmetros clínicos avaliados, para todos os grupos. As comparações inter-grupos mostraram que houve diferença significativa no grupo 1 e grupo 3 no intervalo de tempo deferente (1ª 2ª e 3ª visita) quando comparados com o Grupo 2. Desta forma, o estudo evidencia melhores resultados nos grupos onde foi utilizado o ácido hialurónico (grupo 1 e grupo 2) comparativamente ao grupo onde foi feita a RAR isolada. A diferença maior foi observada para o IH. Tendo em conta os resultados supracitados, os autores, apontam para uma possível melhoria dos parâmetros clínicos periodontais usando o ácido hialurónico de alto peso molecular (0,8%) isolado ou como adjuvante à RAR em pacientes com periodontite crónica.

Rajan *et al*, em dezembro de **2014**, realizaram um ensaio clínico randomizado, de boca dividida, para avaliar o efeito da aplicação local de gel de ácido hialurónico como adjuvante à raspagem e alisamento radicular (RAR), em pacientes com periodontite crónica. Foram selecionados 33 voluntários (15 homens e 18 mulheres), sistemicamente saudáveis, com diagnóstico de periodontite crónica, moderada a grave, com 5 ou mais localizações com PS \geq

5 mm e com um mínimo de 20 dentes. Foram excluídos os indivíduos que tivessem tomado antibiótico nos últimos 6 meses ou que tivessem recebido tratamento periodontal no ano anterior, que estivessem a amamentar, que possuíssem hábitos tabágicos, hipertensão, diabetes *mellitus* e/ou artrite reumatoide. No total, avaliaram-se 33 pacientes, correspondendo a 66 localizações, que foram alocadas aleatoriamente no grupo A (grupo teste/experimental) e no grupo B (grupo controlo). No início do estudo, todos os pacientes selecionados receberam RAR *full-mouth* no quadrante mandibular de controlo, em uma ou duas sessões realizadas dentro de 24h, usando instrumentos manuais. Um protocolo igual foi seguido no quadrante experimental contralateral com a adição de gel hialurónico a 0,2% (Gengigel®) nos locais selecionados após a RAR. O gel de ácido hialurónico foi reaplicado 1 semana após o tratamento pelo próprio periodontologista. Foram dadas instruções de higiene oral a todos os pacientes, que foram depois acompanhados por um período de três meses. Avaliaram-se o índice gengival (IG), o índice de placa (IP), a hemorragia à sondagem (IH), a profundidade de sondagem (PS) e o nível de inserção clínico (NIC), em três consultas: antes da RAR, às 4 semanas e às 12 semanas após a RAR, usando uma sonda UNC-15 e o valor arredondado ao milímetro mais próximo. Todas as avaliações clínicas e tratamentos foram realizadas por um único examinador.

Comparativamente à *baseline*, verificou-se uma redução significativa da IH em ambos os grupos às 12 semanas pós-terapia. Quando a comparação inter-grupos foi feita, o grupo teste mostrou uma redução significativa no IH ($p < 0,001$) às 4 e 12 semanas pós-operatório. Melhorias significativas foram detetadas para PS e NIC nos grupos de teste e controlo. A análise da diferença entre os dois grupos revelou melhorias mais significativas da PS e ganho de NIC no grupo teste comparativamente ao grupo de controlo. Da mesma forma, os valores médios de IG e de IP reduziram significativamente às 4 e 12 semanas após a terapia.

Atendendo a isto, os autores concluíram que a aplicação adjuvante de gel de ácido hialurónico produziu efeito positivo em relação à RAR isolada em pacientes com periodontite crónica. De qualquer forma, alertam que mais estudos são necessários para investigar o efeito a longo prazo.

Polepalle *et al*, em fevereiro de **2015**, realizaram um ensaio clínico randomizado, para avaliar os efeitos clínicos e microbiológicos da aplicação sub-gengival de 0,8% de gel de ácido hialurónico como adjuvante à RAR no tratamento da periodontite crónica generalizada moderada. Foram selecionados 18 pacientes (11 homens e 7 mulheres), com idades entre os 30 e os 60 anos, que não tivessem recebido terapia antibiótica e/ou profilaxia dentária nos últimos 6 meses. Todos os pacientes apresentavam mais de 20 dentes e pelo menos 5 localizações interproximais com profundidade de sondagem ≥ 5 mm. Inicialmente todos os pacientes foram

submetidos a RAR, sendo depois randomizados pares de caninos e pré-molares maxilares e mandibulares para receber o tratamento teste ou para servir como controlo. O tratamento teste consistiu na administração de 0,2 ml de gel de ácido hialurónico a 0,8% após a RAR, tendo a aplicação sido repetida após 1 semana nas localizações selecionadas. Os dentes do grupo controlo foram submetidos apenas a RAR sem aplicação de qualquer gel placebo. Foram recolhidas amostras de placa usando pontas de papel estéreis (tamanho ISO 40) no início do estudo e 2 semanas após a inserção do gel. Foram avaliados o índice de placa (IP), o índice hemorrágico (IH), a profundidade de sondagem (PS) e o nível de inserção clínico (NIC). O IP e o IH foram avaliados pré-tratamento, no início do estudo e na 1^a, 4^a e 12^a semana após o tratamento. A PS e o NIC foram avaliados no início do estudo e após 12 semanas.

No início do estudo, os locais de teste e os locais de controlo tinham um IH médio de $1,00 \pm 0,00$, que reduziu para $0,22 \pm 0,07$ no grupo de teste e para $0,80 \pm 0,11$ no grupo de controlo após 12 semanas ($p < 0,001$). Da mesma forma, no início do estudo, os locais de teste e de controlo apresentavam um IP médio de $2,05 \pm 0,32$ e de $2,15 \pm 0,23$ ($p = 0,121$) que reduziu para $0,40 \pm 0,11$ no teste e para $1,90 \pm 0,25$ no grupo de controlo, ($p < 0,001$) após 12 semanas. No que respeita à variação dos valores da PS, entre o início e aos 3 meses de estudo, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p < 0,001$). No início do estudo, a PS foi de $4,99 \pm 0,34$ nos locais teste e de $5,21 \pm 0,54$ nos locais de controlo, tendo reduzido, após 3 meses para $2,45 \pm 0,31$ no grupo teste e para $4,49 \pm 0,47$ nos locais de controlo. Uma redução estatisticamente significativa também foi observada no final do 3^o mês quando comparado com a hemorragia na *baseline* em relação aos valores de NIC ($p < 0,001$). O NIC, no início, apresentava valores de $5,4 \pm 0,71$ nos locais de teste e de $5,41 \pm 0,65$ nos locais de controlo, que foram reduzidos para $2,68 \pm 0,57$ e para $4,71 \pm 0,64$, nos locais de teste e de controlo, respetivamente ($p < 0,001$). Uma redução estatisticamente significativa também foi observada na quantidade de unidades formadoras de colónias (UFC) nos locais de teste comparativamente aos controlos ($p < 0,001$). No início do estudo, a quantidade de UFC/ml era de $5,21 \times 10^6$ UFC/ml nos locais de teste e $5,12 \times 10^6$ UFC/ml nos locais de controlo. Aos 3 meses os valores reduziram para $2,10 \times 10^5$ e para $3,55 \times 10^5$ UFC/ml nos locais de teste e de controlo, respetivamente.

Os autores concluíram, dentro das limitações do estudo, que a aplicação subgengival de gel de ácido hialurónico a 0,8% como adjuvante à RAR proporcionou uma melhoria significativa nos parâmetros periodontais após um período de 3 meses, quando comparado com o grupo de

controlo. O ácido hialurónico mostrou efeitos positivos no que respeita à inflamação e cicatrização de feridas.

Lopez et al. realizaram, em dezembro de **2017**, um ensaio clínico randomizado de boca dividida para avaliar a eficácia do ácido hialurónico nebulizado no tratamento da periodontite crónica. Foram seleccionados 5 indivíduos, com profundidades de sondagem entre 4 e 7 mm, com hemorragia espontânea ou após sondagem. Os pacientes receberam RAR em todos os quadrantes e foi ainda administrado ácido hialurónico nebulizado via Spray-sol, no lado esquerdo ou direito, imediatamente após a RAR. Os pacientes foram então fornecidos com uma quantidade suficiente para fazer 2 autoadministrações por dia de AH nebulizado, durante 15 dias, sempre no mesmo lado (o mesmo que no início). A higiene oral foi avaliada na *baseline* (tempo 0) e aos 15 dias, utilizando o Índice Simplificado de Higiene Oral, que incluiu a avaliação do índice de tártaro e do índice de placa mediante o índice Green-Vermilion, da Profundidade de sondagem, expressa em milímetros, e do índice de hemorragia, através de um índice dicotómico. No final da 1ª e da 2ª semana, estes parâmetros foram novamente mensurados e comparados estatisticamente com os valores iniciais.

Quanto à PS, verificou-se uma ligeira melhoria aos 15 dias pós-tratamento. Relativamente à hemorragia à sondagem e ao índice de placa, as medidas na baseline e pós-tratamento, indicam melhorias em ambos os lados, ligeiramente maiores nos lados tratados com ácido hialurónico. Por fim, a análise do índice de tártaro, não revelou diferenças estatisticamente significativas entre o pós-tratamento e os 15 dias em ambos os lados.

De acordo com os autores, os dados sugerem que o efeito mais significativo do ácido hialurónico nebulizado como coadjuvante à RAR está principalmente relacionado à sua capacidade de reduzir a hemorragia pós-tratamento. Apesar do seu efeito benéfico como coadjuvante no tratamento da periodontite crónica, apenas 5 pacientes foram observados e os resultados não são, portanto, suficientes para serem estatisticamente relevantes.

Al-Shammari et al., realizaram em **2018** um ensaio clínico randomizado de boca dividida para avaliar o efeito da aplicação subgingival de gel de ácido hialurónico (AH) a 0,8% (GENGIGEL®) como adjuvante à RAR *full mouth* nos parâmetros clínicos e na expressão da defensina-2 beta humana (hBD-2) em pacientes com periodontite crónica. Foram seleccionados 24 pacientes, 14 do sexo feminino e 10 do sexo masculino, entre os 24 e os 57 anos de idade, diagnosticados com periodontite crónica moderada ou grave. Os pacientes recrutados tiveram dois quadrantes avaliados, através de um desenho da boca dividida. Um dos quadrantes foi especificado como quadrante de controlo que foi tratado apenas com RAR; no entanto, o outro

quadrante (local de teste) foi tratado com 1ml de gel de ácido hialurónico 0,8% coadjuvante à RAR. Todos os pacientes receberam RAR com destartarizadores ultra-sónicos EMS Mini Piezon® e curetas Gracey no início do estudo. A aplicação de AH foi repetida após uma semana, nos locais de teste. Foram avaliados o índice de placa (IP), o índice gengival (IG), o índice de hemorragia (IH), a profundidade de sondagem periodontal (PS) e a perda de inserção clínica (NIC). Amostras de fluido crevicular gengival (FCG) foram coletadas na *baseline*, às 6 e às 12 semanas. A expressão da defensina-2 beta humana (hBD-2) foi analisada por ensaio imunoenzimático.

Os resultados demonstraram ausência de diferenças significativas, comparativamente ao início do estudo para a hBD-2 entre os locais de teste e de controlo ($p > 0,05$). Às 6 e às 12 semanas foi observada uma melhoria de IP, IG, IH, PS e NIC em ambos os grupos. Clinicamente verificou-se que todos os índices, à exceção do NIC, tiveram uma redução estatisticamente mais significativa nos locais de teste do que nos locais do controlo. Por seu lado, os níveis de hBD-2 foram significativamente maiores nos locais de teste do que nos locais de controlo. Às 12 semanas, as diferenças entre os locais de teste e de controlo para o IG e o IH foram estatisticamente significativas (valores de p de 0,000 e 0,001, respetivamente). Também para a PS média, as diferenças foram estatisticamente significativas entre os locais de controlo e os locais do teste às 6 e às 12 semanas ($p=0,041$ e $p=0,02$, respetivamente). Contrariamente, para o IP, as diferenças entre os locais de teste e controlo não alcançaram significância estatística às 6 e 12 semanas ($p > 0,05$).

Os dados sugerem que a aplicação local de gel de AH a 0,8% associada à RAR é benéfica em pacientes com periodontite crónica moderada ou grave, às 6 e às 12 semanas, tendo o ácido hialurónico demonstrado efeitos anti-inflamatórios, com melhoria dos parâmetros clínicos avaliados. A expressão de hBD-2 é mais pronunciada após a aplicação subgengival de 0,8% de AH com raspagem radicular, provando que a hBD-2 desempenha um papel crucial no processo inflamatório das doenças periodontais. Os autores defendem que a aplicação subgengival de 0,8% de HA é recomendada como adjuvante à RAR no tratamento de pacientes com periodontite crónica.

III. DISCUSSÃO

Para tentar responder à questão clínica que serviu de base à elaboração da presente revisão bibliográfica "*Existem benefícios adicionais na utilização do ácido hialurônico como coadjuvante ao tratamento não cirúrgico da periodontite crônica?*", foram incluídos sete ensaios clínicos randomizados (Johannsen *et al.*, 2009; Rajan *et al.*, 2014; Eick *et al.*, 2013; Abdulhameed e Ibraheem, 2014; Polepalle *et al.*, 2015; Al-Shammari *et al.*, 2018; Lopez *et al.*, 2017). Efetivamente, de acordo com a literatura consultada, é possível verificar que todos os autores são unânimes em atribuir vantagens à utilização coadjuvante do AH. No entanto, é de salientar que os estudos incluídos, apesar de terem usado critérios de inclusão e de exclusão bastante semelhantes, apresentam, contudo, diferenças na metodologia aplicada.

Dos sete estudos, 4 utilizaram um desenho de boca dividida (Johannsen *et al.*, 2009; Rajan *et al.*, 2014; Al-Shammari *et al.*, 2018; Lopez *et al.*, 2017). Por seu lado, Eick *et al.*, (2013) e Polepalle *et al.* (2015) dividiram aleatoriamente os pacientes em dois grupos, um grupo submetido a RAR isolada e outro em que foi feita a aplicação de AH coadjuvante à RAR. Por último, Abdulhameed e Ibraheem dividiram os indivíduos do estudo em três grupos, um grupo de RAR e AH, um 2º de grupo RAR isolada e ainda um 3º grupo tratado apenas com aplicação de AH.

Também o local de aplicação, a frequência e período de aplicação, a concentração do produto aplicado e a forma de administração do AH diferiu entre os estudos. Cinco estudos utilizaram AH a 0,8%, aplicado por um Periodontologista imediatamente após a RAR. Em 2 desses estudos (Johannsen *et al.*, 2009; Polepalle *et al.*, 2015) a administração foi repetida após uma semana e no estudo de Eick *et al.*(2013), depois da aplicação de AH a 0,8% após a RAR, os pacientes foram ainda recomendados a realizar aplicações bi-diárias de gel de AH a 0,2% durante 14 dias. Contrariamente, Rajan *et al.* (2014) utilizaram gel de AH a 0,2% e Lopez *et al.* (2017), utilizaram, não um gel, mas um spray nebulizador de AH a 0,18% durante 15 dias, autoadministrado pelos pacientes.

Tendo em conta os diferentes desenhos de estudo, as diferenças na concentração ou formulações de AH e/ou os diferentes protocolos de tratamento, parece possível presumir que protocolos distintos, intervalos de observação e diferentes medidas de avaliação possam influenciar os resultados, nomeadamente por potenciais efeitos de *cross-over*. De notar que a aplicação profissional do gel de ácido hialurônico elimina a possibilidade do paciente poder alterar e/ou interferir com os resultados. Além disso, um desenho de estudo de boca dividida

minimiza os efeitos de cruzamento em comparação ao projeto paralelo (Rajan *et al.*, 2014), permitindo comparar diferentes tratamentos no mesmo indivíduo. O facto de o paciente servir como próprio controlo elimina o impacto das características individuais e possibilita uma estimativa mais alargada e mais precisa do efeito do tratamento utilizando uma amostra menor (Antczak-Bouckoms, Tulloch, & Berkey, 1990). Mais ainda, a média de idades, o tamanho da amostra e os períodos de *follow-up* diferiram de forma significativa entre os vários estudos, o que poderá igualmente ter influenciado os resultados.

Ainda assim, no que concerne à PS, apesar de em todos os estudos se ter observado uma redução neste parâmetro, apenas em 5 estudos os resultados alcançaram significância estatística que foi mais evidente nos grupos que usavam AH como coadjuvante à RAR comparativamente aos grupos que efetuaram RAR isolada (Johannsen *et al.*, 2019; Eick *et al.*, 2013; Polepalle *et al.*, 2015; Rajan *et al.*, 2014; Al-Shammari *et al.*, 2018). Nos restantes 2 estudos (Lopez *et al.*, 2017; Abdulhameed e Ibraheem., 2014) não foram encontradas diferenças entre os grupos.

Também a variação do NIC foi avaliada em todos os estudos. No entanto, uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de teste e de controlo, foi apenas verificada em 4 estudos (Eick *et al.*, 2013; Polepalle *et al.*, 2015; Rajan *et al.*, 2014; Al-Shammari *et al.*, 2018). Nestes, os autores concordaram que a melhoria no NIC se deveu a um possível efeito de cicatrização do AH.

O índice de hemorragia foi avaliado em todos os sete estudos. Em cinco estudos verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa deste parâmetro nos grupos em que foi aplicado AH como coadjuvante à RAR, comparativamente à RAR isolada (Johannsen *et al.*, 2009; Rajan *et al.*, 2014; Abdulhameed e Ibraheem, 2014; Polepalle *et al.*, 2015; Al-Shammari *et al.*, 2018). Da mesma forma, o IP foi calculado em todos os sete estudos e em todos se verificou uma redução deste parâmetro (em ambos os grupos, de teste e de controlo). De qualquer forma, apenas em dois estudos (Rajan *et al.*, 2014; Al-Shammari *et al.*, 2018) foi possível verificar uma redução estatisticamente significativa com a aplicação de AH coadjuvante à RAR, comparativamente ao grupo de RAR isolada. Nos restantes estudos, apesar de ter sido evidente uma redução no IP, quer no grupo de teste, quer no grupo de controlo, as diferenças não foram, no entanto, estatisticamente significativas entre os grupos. O IG foi avaliado em três estudos (Rajan *et al.*, 2014; Abdulhameed e Ibraheem, 2014; Al-Shammari *et al.*, 2018). Em dois desses estudos, foram encontradas diferenças estatisticamente mais significativas entre o grupo que utilizou AH em associação à RAR do que no grupo de RAR isolada (Rajan *et al.*, 2014; Abdulhameed e Ibraheem, 2014).

A análise microbiológica foi apenas efetuada por Eick *et al.* (2013). Apesar de se ter verificado uma diminuição na contagem de *T. denticola*, tanto no grupo de teste, como no grupo de controlo, não se verificaram, no entanto, diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Por sua vez, a contagem de *C. rectus* apenas diminuiu no grupo de teste (AH como coadjuvante à RAR) e a de *P. gingivalis* aumentou no grupo onde foi realizada apenas RAR. Da mesma forma, Polepalle *et al.* (2015) ao avaliarem as UFC (unidades formadoras de colónias) verificaram uma redução estatisticamente significativa nos locais de teste em comparação com os locais de controlo.

De acordo com a literatura científica consultada, se considerarmos todas as variáveis analisadas, é possível concluir que o AH como coadjuvante ao tratamento não cirúrgico da periodontite crónica parece ser mais eficaz do que as modalidades de tratamento não cirúrgico isoladas. Ainda assim, e apesar dos achados promissores, atendendo às limitações já indicadas, consequência das discrepâncias metodológicas evidentes entre os vários estudos, estas conclusões devem ser, no mínimo, interpretadas com cautela.

Também a revisão sistemática publicada por Bertl *et al.*, em 2015, defende precisamente que a maioria dos estudos publicados é altamente heterogénea, com relação ao uso do AH e respetivo modo de aplicação, e com alto risco de viés, o que aliás impossibilitou a realização de uma metanálise. De acordo com os autores, a aplicação de AH como adjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico parece ter um efeito benéfico, geralmente moderado, nas várias variáveis de desfecho avaliadas, nomeadamente no IH e PS, e parece ser segura. No entanto, alertam para a grande heterogeneidade dos estudos incluídos, que não permite tecer recomendações sobre o modo de aplicação ou o tamanho do efeito de AH como adjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico. Assim sendo, parece-nos sensato que as investigações futuras devam ter em consideração períodos de observação e tamanhos amostrais mais alargados. Por outro lado, seria interessante avaliar se os resultados variam em função da idade dos pacientes, analisar se a profundidade de sondagem inicial afecta os resultados obtidos, verificar o efeito de aplicações repetidas, observar se as alterações são semelhantes em ambos os géneros e se existe alguma diferença nos resultados em função do maxilar avaliado (maxila ou mandíbula) ou tipo de dentes. Posto isto, considerando a variabilidade de resultados obtidos nas investigações realizadas até ao momento, são necessários mais estudos adequadamente padronizados para definir com elevado grau de confiança o efeito coadjuvante do AH no tratamento não cirúrgico da periodontite crónica.

IV. CONCLUSÃO

De acordo com a literatura científica consultada, considerando todas as variáveis analisadas, é possível concluir que o ácido hialurónico, como coadjuvante ao tratamento não cirúrgico da periodontite crónica, parece ser mais eficaz do que as modalidades de tratamento não cirúrgico isoladas. No entanto, apesar dos resultados promissores, o escasso número de artigos disponíveis na literatura e a elevada heterogeneidade dos estudos incluídos, não permite, com clareza, tecer recomendações sobre o modo de aplicação ou o tamanho do efeito do ácido hialurónico como adjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico.

Por estes motivos, mais estudos, adequadamente padronizados, são necessários para otimizar os resultados, investigar o modo de ação do ácido hialurónico e definir com elevado grau de confiança o efeito coadjuvante do ácido hialurónico a longo prazo no tratamento não cirúrgico da periodontite crónica.

V. BIBLIOGRAFIA

Abdulhameed, B. S. & Ibraheem, L. M. (2014). Periodontal effect of 8% Hyaluronan as an Adjunct to Scaling and Root Planning in the Treatment of Chronic Periodontitis (Comparative Study). *Journal of Dental and Medical Sciences*. 13(8), pp. 76-81.

Akatsuka, M. *et al.* (1993). Suppressive effects of hyaluronic acid on elastase release from rat peritoneal leucocytes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 45, pp. 4-110.

Al-Shammari, N. M. *et al.* (2018). Effect of 0.8% Hyaluronic Acid in Conventional Treatment of Moderate to Severe Chronic Periodontitis. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 19(5), pp. 527-534.

Antczak-Bouckoms, A. A., Tulloch, J., & Berkey, C. (1990). Split-mouth and crossover designs in dental research. *Journal of Clinical Periodontology*, 17, pp. 446–453.

Bertl, K. *et al.* (2015). Hyaluronan in non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review, *Journal of Clinical Periodontology*, 42(3), pp. 236-46.

Caranza, F. A. (2009). Clinical Periodontology. Philadelphia. WB Saunders Company, 2009.

Cox, S.W. & Eley, B.M. (1989). Detection of cathepsin B- and L-, elastase-, tryptase-, trypsin, and dipeptidyl peptidase IV-like activities in crevicular fluid from gingivitis and periodontitis patients with peptidyl derivatives of 7-amino-4-trifluoromethyl coumarin. *Journal of Periodontal Research*, 24, pp. 353-61.

Eick, S. *et al.* (2013). Hyaluronic acid as an adjunct after scaling and root planning: A prospective randomized clinical trial. *Journal of Periodontology*, 84(7), pp. 941-949.

Johannsen, A. *et al.* (2009). Local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 80(9), pp. 1493-1497.

Lopez, M. A *et al.* (2017). The use of hyaluronic acid as an adjuvant in the management of periodontitis. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 4(2), pp. 119-122.

Polepalle, T. *et al.* (2015). Local delivery of hyaluronan 0.8% as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A clinical and microbiological study. *Journal*

of Indian Society of Periodontology. 19(1), pp. 37–42.

Rajan, P. *et al.* (2014). Hyaluronic Acid as an Adjunct to Scaling and Root Planing in Chronic Periodontitis. A Randomized Clinical Trail. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(12), pp. 11-14.

Vandekerckhove, B.N., Quirynen, M., Van Steenberghe, D. (1997). The use of tetracycline-containing controlled-release fibers in the treatment of refractory periodontitis, *Journal Periodontal*, 68, pp. 61-353.

Van der Weijden, G. A. & Timmerman M. F. (2002). A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 29 Suppl, pp. 55-71; discussion 90- 91.

VI. ANEXOS

VI.1 Tabela 1: Ensaios clínicos randomizados

Autor/ data	Tipo de estudo	Objectivo	Amostra	Desenho do estudo	Parâmetros Avaliados	Resultados	Conclusão
Johannsen et al (2009)	ensaio clínico randomizad o de boca dividida	avaliar o efeito da adjuvante da aplicação local de um gel de ácido hialuronico depois raspagem radicular (RAR) no tratamento de periodontite crônica.	12 pacientes, com idades entre 42 e 63 anos (sete homens, com idades entre 54/8 anos e cinco mulheres com idade entre 56/7 anos), foram recrutados para participar deste estudo de desenho de boca dividida. Dois eram fumantes e um usava rapé. Todos os pacientes foram encaminhados para uma clínica especializada, Danakliniken, para tratamento de periodontite crônica e tratados entre janeiro e setembro de 2008. Os critérios de inclusão foram ≥ 20 dentes e pelo menos cinco locais interproximais com PS > 5 mm. Os dentes escolhidos para o tratamento foram caninos e pré-molares bilateralmente, e dois locais interproximais em cada dente foram obrigados a ter PS ≥ 5 mm. Os pacientes eram geralmente saudáveis e não apresentavam alergias conhecidas. Além disso, eles não receberam antibioticoterapia nos últimos 6 meses ou receberam tratamento periodontal prévio. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário de Huddinge, Huddinge, Suécia. Os sujeitos deram seu consentimento informado por escrito para participar à o estudo.	Quadrantes mandibulares experimentais contralaterais receberam protocolo com a adição da administração subgingival de 0,2 ml de gel de hialuron a 0,8% em todos os locais selecionados seguindo RAR. O gel de hialuronano foi reaplicado 1 semana após o tratamento	Pares contralaterais de pré-molares e caninos maxilares foram igualmente randomizados para receber o tratamento teste (gel de hialurônico adjuvante) ou para servir como controle (RAR). O intervalo de observação para cada quadrante mandibular foi de 3 meses e todos os locais foram incluídos no conjunto de dados. As seguintes avaliações foram feitas no início do estudo: índice de placa (IP modificado), hemorragia à sondagem (IH), profundidade de sondagem (PS) e nível de inserção clínico (NIC). As PS foram registradas ao milímetro mais próximo usando uma sonda periodontal graduada com intervalos de 2 mm, com diâmetro de ponta de 0,5 mm. Todos os dentes foram avaliados em 6 locais: mesio-vestibular, mesio-lingual, médio-vestibular, disto-vestibular, disto-lingual e médio-lingual. O NIC foi medido a partir da junção cimento-esmalte e a IH foi registrada como um resultado	Os resultados indicam uma redução significativa do IP entre a <i>baseline</i> e as 12 semanas, para os grupos de teste ($p < 0,01$) e de controle ($p < 0,01$), sem diferenças significativas entre os grupos. Ambos os grupos mostraram valores de IH significativamente reduzidos às 12 semanas ($p < 0,01$). No entanto, os valores de IH foram significativamente menores no grupo de teste em comparação ao grupo controle às 12 semanas ($p < 0,05$). A redução da PS, entre o início e as 12 semanas, foi estatisticamente maior para o grupo teste do que para o grupo de controle ($1,0 \pm 0,3$ mm e $0,8 \pm 0,2$ mm, respectivamente; $p < 0,05$). Em relação ao NIC, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.	Os autores concluíram que a aplicação de gel de ácido hialurônico parece ter um efeito benéfico na saúde periodontal. O protocolo utilizado, de gel ácido hialurônico + RAR, resultou em reduções estatisticamente significativas do IH e da PS em comparação com o controle da RAR isolada. Essas observações foram registradas na ausência de diferenças notáveis nos padrões de higiene oral entre os grupos.

					positivo se o sangramento ocorresse dentro de 60 segundos após a sondagem intracrevicular. Um examinador experiente realizou todas as medições. O IP e a IH foram registrados às 1 e 4 semanas, bem como às 12 semanas pós-tratamento, quando a PS e o NIC foram registrados. Não foram fornecidas instruções de higiene oral e os pacientes foram encorajados a manter os seus hábitos rotineiros de higiene oral.		
Eick et al., (2013)	Ensaio clínico randomizado	determinar o efeito sobre as variáveis clínicas, bactérias subgengivais e resposta imunológica local provocada pela aplicação de gel com ácido hialurônico na cicatrização precoce da ferida após raspagem e alisamento radicular RAR .	42 voluntários selecionados aleatoriamente (18 homens e 24 mulheres).	Após a limpeza profissional dos dentes e a motivação e instrução dos pacientes em relação à higiene oral, o IP foi de 30%. Sob anestesia local com articaina/epinefrina os participantes receberam RAR full mouth em duas sessões realizadas dentro de 24 horas usando instrumentos manuais e ultra-sônicos. Todos os pacientes usaram um colutório com clorexidina durante 1 minuto, duas vezes ao dia, durante os primeiros 7 dias após a RAR, e realizaram cuidadosa higiene bucal normal com escova dental e escova interdental. Imediatamente após o RAR, um gel contendo 0.8% HA (1.800 kDa) foi introduzido em todas as bolsas periodontais no grupo teste (n = 21) pelo periodontista . Além	Os 42 pacientes foram alocados em um grupo de teste composto por 21 participantes e um grupo controle de 21. As variáveis clínicas PS, nível clínico de inserção (NIC) e IH de todos os dentes foram determinadas em uma medida de quatro pontos por dente (mesio-bucal, bucal, disto-bucal e médio-oral) com um tratamento periodontal de manual em três consultas: antes do RAR (linha de base) e 3 e 6 meses após a RAR. O IP também foi gravado. A área interproximal foi considerada como um local para fins de registro do IP. Ao mesmo tempo, amostras de biofilme subgengival e GCF foram retiradas dos locais mais profundos, tanto nas regiões pré-molares quanto nas molares. Quatro amostras foram coletadas por voluntário. Primeiro, as tiras de papel foram colocadas na entrada da bolsa periodontal	Na <i>baseline</i> , a PS média era de $4,2 \pm 0,4$ mm no grupo de teste e de $4,1 \pm 0,4$ mm no grupo de controle. A média de NIC foi de $5,5 \pm 0,9$ mm no grupo teste e de $5,7 \pm 0,6$ mm no grupo controle. Os IH correspondentes foram $16,3\% \pm 8,7\%$ no grupo teste e $18,8\% \pm 11,1\%$ no grupo controle. Não se verificaram diferenças significativas entre os grupos no início do estudo. Por outro lado, não foram observados efeitos adversos atribuídos ao ácido hialurônico durante o estudo. Melhorias significativas foram detectadas para a PS e o NIC nos grupos de teste e de controle. A análise das diferenças entre os dois grupos revelou uma melhoria significativa da PS no grupo de teste, em comparação com o grupo de controle, aos 3 e 6 meses ($p=0,014$ e $p=0,046$). Da mesma forma, o número de locais com PS ≥ 5 mm foi reduzido mais no grupo teste do que no grupo controle ($p=0,021$ e $p=0,045$). Não foram observadas diferenças entre os grupos nas variações do NIC, do IH e do IP. A atividade da NE	Este estudo indica possíveis efeitos antibacterianos do AI de alto peso molecular em bactérias periodontopatogênicas como adjuvante da RAR, e também possivelmente uma redução maior da PS. Mais estudos são necessários para verificar o modo de ação do AI em pacientes com periodontite.

				<p>disso, os pacientes do grupo teste aplicaram um gel contendo 0,2% de HA (1.000 kDa) na margem gengival duas vezes ao dia durante os 14 dias seguintes. Eles foram solicitados a cobrir a gengiva bucal e oral com o gel em excesso e direcionar o excesso para a área interproximal. É legalmente estipulado que o gel de HA a 0,8% pode ser aplicado apenas pelo dentista, enquanto o gel de 0,2% pode ser usado pelo paciente em casa.</p> <p>O grupo controle (21 pacientes) foi tratado apenas com SRP; nenhum placebo foi usado.</p> <p>Imediatamente antes da análise, as amostras de GCF foram eluídas durante a noite em 500 µL de solução salina tamponada com fosfato a 4 ° C. A atividade da elastase neutrofílica (NE) foi determinada com um ensaio de microplaca utilizando o substrato cromogênico N-metoxissuccinil-Ala-Ala- pro-Val-pNa. O substrato foi dissolvido em dimetilsulfóxido a 10 mM e a solução de trabalho foi 1 mM após diluição com 0,05 M Tris, pH 7,5. Em resumo, 10 mL de solução de trabalho de substrato foram adicionados a cada 90 mL de eluato da amostra. Absorção a 405</p>	<p>por 20 segundos. Este método garante que o biofilme subgengival no bolso não seja destruído. Os pontos de papel endodôntico foram então inseridos no bolso até sentir resistência e permanecerem no lugar por 30 segundos. As tiras e pontos foram armazenados como uma amostra reunida a -20 ° C imediatamente após a amostragem. As amostras congeladas foram transferidas dentro de 2 semanas para o laboratório, onde as amostras de placa foram novamente armazenadas a -20 ° C e as amostras de GCF a -80 ° C por um período máximo de 9 meses antes da análise.</p>	<p>aumentou paralelamente ao aumento da ocorrência de IH nos 6 meses após o tratamento, de forma correlacionada. Em comparação com a <i>baseline</i>, a atividade da NE foi significativamente aumentada após 3 e 6 meses, respectivamente, em ambos os grupos de tratamento (grupo teste: $p=0,002$, $p=0,019$; grupo controle: $p=0,003$, $p=0,028$). As atividades da MPO não mudaram significativamente. Não foram detetadas diferenças significativas entre os grupos para as atividades de NE e MPO. 6 bactérias periodontopatogênicas foram examinadas. No início do estudo, cerca de 40% dos doentes apresentaram resultados positivos para <i>A. actinomycetemcomitans</i> e 60% para <i>P. gingivalis</i>. As diferenças entre os grupos de teste e de controle foram encontradas apenas 6 meses após a RAR. Na consulta de 6 meses, a prevalência de <i>A. actinomycetemcomitans</i> ($p=0,027$) e de <i>C. rectus</i> ($p=0,008$) foi maior no grupo controle do que no grupo teste. A análise quantitativa encontrou uma diminuição das contagens de <i>T. denticola</i> no grupo teste, 6 meses após a RAR <i>versus</i> o valor na <i>baseline</i> ($p=0,043$) e no grupo controle após 3 meses <i>versus</i> o valor na <i>baseline</i> ($p=0,043$). Alterações na contagem de <i>T. forsythia</i> foram sem significância nos dois grupos. As contagens de <i>C. rectus</i> diminuíram no grupo de teste 6 meses após RAR em comparação com a <i>baseline</i> ($P=0,028$). Na avaliação aos 6 meses, verificou-se que no grupo de controle, as contagens de <i>P. intermedia</i> foram significativamente maiores em comparação com a <i>baseline</i> ($p=0,043$) e as de <i>P. gingivalis</i> estavam aumentadas em</p>	
--	--	--	--	--	---	---	--

			<p>nm foi medida imediatamente e também após incubação a 37 ° C por 30 minutos em um leitor de microplaca. A atividade do NE no GCF é medida como um aumento na absorção. O ensaio utilizado para determinar a atividade da mieloperoxidase (MPO). O substrato inclui surfactante não iônico, o-dianisidina e H2O2 em tampão citrato de sódio. A absorção a 450 nm foi medida imediatamente em um leitor de microplacas. Após incubação por 30 minutos a 37 ° C, a medição foi repetida. Essas medidas também foram realizadas, incluindo a azida sódica como inibidor da MPO.²⁶ As leituras de substrato e amostra foram subtraídas dos valores, incluindo o inibidor adicional.</p> <p>O DNA foi extraído das amostras de placa utilizando um kit. A detecção quantitativa subsequente de espécies bacterianas periodontopatogênicas selecionadas (<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>, <i>Porphyromonas gingivalis</i>, <i>Tannerella forsythia</i>, <i>Treponema denticola</i>, <i>Prevotella intermedia</i> e <i>Campylobacter rectus</i>) foi realizada por meio de amostras reais. tempo-</p>		<p>comparação com os valores aos 3 meses após a RAR (p=0,016).</p>	
--	--	--	--	--	--	--

				reação em cadeia da polimerase (PCR).			
Abdulham eed & Ibraheem (2014)	Ensaio clínico.	Determinar o efeito da HA (0,8%) em variáveis clínicas, e periodontopatogênica sub-gengival pela adição de 0,8% de gel de HA como adjuvante com RAR no tratamento da periodontite crônica.	30 pacientes, com idades entre os 35 e os 55 anos, diagnosticados com periodontite crônica (≥ 5 localizações com PS ≥ 5 mm) e com um mínimo de 20 dentes. Todos os pacientes eram não fumadores, sistemicamente saudáveis, sem alergias conhecidas e não tinham recebido terapia periodontal e/ou antibiótica nos últimos 4 meses.	Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com o tratamento a receber. No grupo 1, os 10 pacientes incluídos foram tratados com ácido hialurônico a 0,8% (aplicação de 0,5 ml de gel na base da bolsa) como adjuvante à RAR. No grupo 2, os 10 pacientes foram tratados exclusivamente com RAR e no grupo 3, também com 10 pacientes, o tratamento consistiu exclusivamente na aplicação de 0,5 ml de gel de ácido hialurônico a 0,8% na base da bolsa	Avaliaram-se 4 parâmetros clínicos periodontais, designadamente, o índice de placa (IP), o índice gengival (IG), o índice de hemorragia (IH) e o nível de inserção clínico (NIC). Todos foram registados antes do tratamento periodontal (<i>baseline</i>) e às 4 semanas após o tratamento.	Verificou-se, no grupo 1, que o IP médio de $1,08 \pm 0,16$ na 1ª visita reduziu para $0,56 \pm 0,24$ na 3ª visita; no grupo 2, a média do IP na 1ª visita foi de $0,77 \pm 0,08$ e de $0,58 \pm 0,06$ na 3ª visita; no grupo 3, o IP médio na 1ª visita foi de $0,75 \pm 0,08$ e na 3ª visita foi de $0,53 \pm 0,05$. Da mesma forma, um decréscimo na média do IG de $0,52 \pm 0,18$ na 1ª visita para $0,92 \pm 0,04$ na 2ª visita e para $0,55 \pm 0,08$ na 3ª visita foi observado para os grupos 1, 2 e 3. Também o NIC e o IH diminuíram em todos os grupos, em todos os intervalos de tempo. A comparação intra-grupos revelou diferenças significativas em todos os parâmetros periodontais entre cada intervalo de tempo (1ª, 2ª e 3ª visita), para todos os grupos. Verificou-se também uma variação altamente significativa do NIC e da IH na 2ª visita em comparação à <i>baseline</i> e do NIC na 3ª visita, e do IP na 1ª visita, sempre em comparação à <i>baseline</i> .	Em conclusão, este estudo analisou os possíveis efeitos da utilização do ácido hialurônico isolado (Grupo 3) ou como coadjuvante à RAR (Grupo 1), comparativamente à RAR isolada (Grupo 2), no tratamento da periodontite crônica. Os resultados do estudo, com <i>follow-up</i> de quatro semanas, sugerem uma redução altamente significativa em todos os parâmetros clínicos avaliados, para todos os grupos. As comparações inter-grupos mostraram que houve diferença significativa no grupo 1 e grupo 3 no intervalo de tempo deferente (1ª 2ª e 3ª visita) quando comparados com o Grupo 2. Desta forma, o estudo evidencia melhores resultados nos grupos onde foi utilizado o ácido hialurônico (grupo 1 e grupo 2) comparativamente ao grupo onde foi feita a RAR isolada. A diferença maior foi observada para o IH. Tendo em conta os resultados supracitados, os autores, apontam para uma possível melhoria dos parâmetros clínicos periodontais usando o ácido hialurônico de alto peso molecular (0,8%)

							isolado ou como adjuvante à RAR em pacientes com periodontite crónica.
Rajan et al (2014)	Ensaio clínico randomizado de boca dividida	O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito adjuvante da aplicação local de gel com ácido hialurónico após raspagem e alisamento radicular (RAR) em pacientes com periodontite crónica.	33 voluntários (15 homens e 18 mulheres), sistemicamente saudáveis, com diagnóstico de periodontite crónica, moderada a grave, com 5 ou mais localizações com PS \geq 5 mm e com um mínimo de 20 dentes. Foram excluídos os indivíduos que tivessem tomado antibiótico nos últimos 6 meses ou que tivessem recebido tratamento periodontal no ano anterior, que estivessem a amamentar, que possuísssem hábitos tabágicos, hipertensão, diabetes <i>mellitus</i> e/ou artrite reumatoide. No total, avaliaram-se 33 pacientes, correspondendo a 66 localizações, que foram alocadas aleatoriamente no grupo A (grupo teste/experimental) e no grupo B (grupo controlo)	todos os pacientes selecionados receberam RAR <i>full-mouth</i> no quadrante mandibular de controlo, em uma ou duas sessões realizadas dentro de 24h, usando instrumentos manuais. Um protocolo igual foi seguido no quadrante experimental contralateral com a adição de gel hialurónico a 0,2% (Gengigel®) nos locais selecionados após a RAR. O gel de ácido hialurónico foi reaplicado 1 semana após o tratamento pelo próprio periodontologista. Foram dadas instruções de higiene oral a todos os pacientes, que foram depois acompanhados por um período de três meses	Avaliaram-se o índice gengival (IG), o índice de placa (IP), a hemorragia à sondagem (IH), a profundidade de sondagem (PS) e o nível de inserção clínico (NIC), em três consultas: antes da RAR, às 4 semanas e às 12 semanas após a RAR, usando uma sonda UNC-15 e o valor arredondado ao milímetro mais próximo. Todas as avaliações clínicas e tratamentos foram realizadas por um único examinador.	Comparativamente à <i>baseline</i> , verificou-se uma redução significativa da IH em ambos os grupos às 12 semanas pós-terapia. Quando a comparação inter-grupos foi feita, o grupo teste mostrou uma redução significativa no IH ($p < 0,001$) às 4 e 12 semanas pós-operatório. Melhorias significativas foram detetadas para PS e NIC nos grupos de teste e controlo. A análise da diferença entre os dois grupos revelou melhorias mais significativas da PS e ganho de NIC no grupo teste comparativamente ao grupo de controlo. Da mesma forma, os valores médios de IG e de IP reduziram significativamente às 4 e 12 semanas após a terapia	os autores concluíram que a aplicação adjuvante de gel de ácido hialurónico produziu efeito positivo em relação à RAR isolada em pacientes com periodontite crónica
Polepalle et al, (2015)	ensaio clínico randomizado	avaliar os efeitos clínicos e microbiológicos da aplicação subgengival de 0,8% de gel de ácido hialurónico como adjuvante à raspagem e alisamento radicular (RAR) no tratamento da periodontite	18 pacientes (11 homens e 7 mulheres), com idades entre os 30 e os 60 anos, que não tivessem recebido terapia antibiótica e/ou profilaxia dentária nos últimos 6 meses. Todos os pacientes apresentavam mais de 20 dentes e pelo menos 5 localizações interproximais com profundidade de sondagem \geq 5 mm.	todos os pacientes foram submetidos a RAR, sendo depois randomizados pares de caninos e pré-molares maxilares e mandibulares para receber o tratamento teste ou para servir como controlo. O tratamento teste consistiu na administração de 0,2 ml de gel de ácido hialurónico a 0,8% após a RAR, tendo a aplicação sido repetida após 1 semana nas localizações selecionadas. Os dentes do grupo controlo foram	índice de placa (IP), o índice hemorrágico (IH), a profundidade de sondagem (PS) e o nível de inserção clínico (NIC). O IP e o IH foram avaliados pré-tratamento, no início do estudo e na 1ª, 4ª e 12ª semana após o tratamento. A PS e o NIC foram avaliados no início do estudo e após 12 semanas	No início do estudo, os locais de teste e os locais de controlo tinham um IH médio de $1,00 \pm 0,00$, que reduziu para $0,22 \pm 0,07$ no grupo de teste e para $0,80 \pm 0,11$ no grupo de controlo após 12 semanas ($p < 0,001$). Da mesma forma, no início do estudo, os locais de teste e de controlo apresentavam um IP médio de $2,05 \pm 0,32$ e de $2,15 \pm 0,23$ ($p = 0,121$) que reduziu para $0,40 \pm 0,11$ no teste e para $1,90 \pm 0,25$ no grupo de controlo, ($p < 0,001$) após 12 semanas. No que respeita à variação dos valores da PS, entre o início e aos 3 meses de estudo, foram encontradas diferenças estatisticamente	A aplicação subgengival de gel de ácido hialurónico a 0,8% como adjuvante à RAR proporcionou uma melhoria significativa nos parâmetros periodontais após um período de 3 meses, quando comparado com o grupo de controlo. O ácido hialurónico mostrou efeitos positivos no que respeita à inflamação e cicatrização de feridas

		crônica generalizada com gravidade moderada.		submetidos apenas a RAR sem aplicação de qualquer gel placebo. Foram recolhidas amostras de placa usando pontas de papel estéreis (tamanho ISO 40) no início do estudo e 2 semanas após a inserção do gel.		significativas entre os grupos ($p < 0,001$). No início do estudo, a PS foi de $4,99 \pm 0,34$ nos locais teste e de $5,21 \pm 0,54$ nos locais de controlo, tendo reduzido, após 3 meses para $2,45 \pm 0,31$ no grupo teste e para $4,49 \pm 0,47$ nos locais de controlo. Uma redução estatisticamente significativa também foi observada no final do 3º mês quando comparado com a hemorragia na <i>baseline</i> em relação aos valores de NIC ($p < 0,001$). O NIC, no início, apresentava valores de $5,4 \pm 0,71$ nos locais de teste e de $5,41 \pm 0,65$ nos locais de controlo, que foram reduzidos para $2,68 \pm 0,57$ e para $4,71 \pm 0,64$, nos locais de teste e de controlo, respetivamente ($p < 0,001$). Uma redução estatisticamente significativa também foi observada na quantidade de unidades formadoras de colónias (UFC) nos locais de teste comparativamente aos controlos ($p < 0,001$). No início do estudo, a quantidade de UFC/ml era de $5,21 \times 10^6$ UFC/ml nos locais de teste e $5,12 \times 10^6$ UFC/ml nos locais de controlo. Aos 3 meses os valores reduziram para $2,10 \times 10^5$ e para $3,55 \times 10^5$ UFC/ml nos locais de teste e de controlo, respetivamente	
Lopez et al. (2017)	ensaio clínico randomizado de boca dividida	avaliar a eficácia do ácido hialurónico nebulizado no tratamento da periodontite crónica.	5 indivíduos, com profundidades de sondagem entre 4 e 7 mm, com hemorragia espontânea ou após sondagem	Os pacientes receberam RAR em todos os quadrantes e foi ainda administrado ácido hialurónico nebulizado via Spray-sol, no lado esquerdo ou direito, imediatamente após a RAR. Os pacientes foram então fornecidos com uma quantidade suficiente para fazer 2 autoadministrações por dia de AH nebulizado, durante 15 dias, sempre	A higiene oral foi avaliada na <i>baseline</i> (tempo 0) e aos 15 dias, utilizando o Índice Simplificado de Higiene Oral, que incluiu a avaliação do índice de tártaro e do índice de placa mediante o índice Green-Vermilion, da Profundidade de sondagem, expressa em milímetros, e do índice de hemorragia, através de um índice dicotómico. No final da 1ª e da 2ª semana, estes parâmetros foram novamente mensurados e	Quanto à PS, verificou-se uma ligeira melhoria aos 15 dias pós-tratamento. Relativamente à hemorragia à sondagem e ao índice de placa, as medidas na <i>baseline</i> e pós-tratamento, indicam melhorias em ambos os lados, ligeiramente maiores nos lados tratados com ácido hialurónico. Por fim, a análise do índice de tártaro, não revelou diferenças estatisticamente significativas entre o pós-tratamento e os 15 dias em ambos os lados	De acordo com os autores, os dados sugerem que o efeito mais significativo do ácido hialurónico nebulizado como coadjuvante à RAR está principalmente relacionado à sua capacidade de reduzir a hemorragia pós-tratamento.

Utilização do Ácido Hialurônico como coadjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico

				no mesmo lado (o mesmo que no início)	comparados estatisticamente com os valores iniciais.		
Al-Shammari et al, (2018)	Ensaio clínico randomizado (boca dividida)	Avaliar o efeito da aplicação subgengival de gel de ácido hialurônico (HA) a 0,8% (GENGIGEL®) como adjuvante à raspagem radicular (RAR) full mouth nos parâmetros clínicos e na expressão de defensin-2 humana beta (hBD-2) em pacientes com periodontite crônica moderada a grave.	24 pacientes, 14 do sexo feminino e 10 do sexo masculino (24 a 57 anos de idade). Diagnosticados com periodontite crônica moderada a grave.	dois quadrantes avaliados, através de um desenho da boca dividida. Um dos quadrantes foi especificado como quadrante de controlo que foi tratado apenas com RAR; no entanto, o outro quadrante (local de teste) foi tratado com 1ml de gel de ácido hialurônico 0,8% coadjuvante à RAR. Todos os pacientes receberam RAR com destarizadores ultrasônicos EMS Mini Piezon® e curetas Gracey no início do estudo. A aplicação de AH foi repetida após uma semana, nos locais de teste	índice de placa (IP), o índice gengival (IG), o índice de hemorragia (IH), a profundidade de sondagem periodontal (PS) e a perda de inserção clínica (NIC). Amostras de fluido crevicular gengival (FCG) foram coletadas na <i>baseline</i> , às 6 e às 12 semanas. A expressão da defensina-2 beta humana (hBD-2) foi analisada por ensaio imunoenzimático.	Os resultados demonstraram ausência de diferenças significativas, comparativamente ao início do estudo para a hBD-2 entre os locais de teste e de controlo ($p > 0,05$). Às 6 e às 12 semanas foi observada uma melhoria de IP, IG, IH, PS e NIC em ambos os grupos. Clinicamente verificou-se que todos os índices, à exceção do NIC, tiveram uma redução estatisticamente mais significativa nos locais de teste do que nos locais do controlo. Por seu lado, os níveis de hBD-2 foram significativamente maiores nos locais de teste do que nos locais de controlo. Às 12 semanas, as diferenças entre os locais de teste e de controlo para o IG e o IH foram estatisticamente significativas (valores de p de 0,000 e 0,001, respetivamente). Também para a PS média, as diferenças foram estatisticamente significativas entre os locais de controlo e os locais do teste às 6 e às 12 semanas ($p=0,041$ e $p=0,02$, respetivamente). Contrariamente, para o IP, as diferenças entre os locais de teste e controlo não alcançaram significância estatística às 6 e 12 semanas ($p > 0,05$)	A aplicação local de gel de AH a 0,8% associada à RAR é benéfica em pacientes com periodontite crônica moderada ou grave, às 6 e às 12 semanas, tendo o ácido hialurônico demonstrado efeitos anti-inflamatórios, com melhoria dos parâmetros clínicos avaliados. A expressão de hBD-2 é mais pronunciada após a aplicação subgengival de 0,8% de AH com raspagem radicular, provando que a hBD-2 desempenha um papel crucial no processo inflamatório das doenças periodontais. Os autores defendem que a aplicação subgengival de 0,8% de HA é recomendada como adjuvante à RAR no tratamento de pacientes com periodontite crônica.

LEGENDA: ácido hialurônico (AH); índice gengival (IG); índice de hemorragia (IH); índice de placa (IP); milímetros (mm); nível de inserção clínico (NIC); profundidade de sondagem (PS); raspagem e alisamento radicular (RAR); unidades formadoras de colónias (UFC); elastase neutrofílica (NE); fluido clevicular gengival (GCF);